

Nadkrzepliwość w migotaniu przedsionków

Krzysztof Rewiuk, Władysław Ochmański i Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszą tachyarytmią przedsionkową i trzecim co do częstości występowania (po skurczach przedwczesnych nadkomorowych i komorowych) zaburzeniem rytmu serca [1]. O znaczeniu klinicznym tej arytmii świadczy fakt, że około 1/3 hospitalizacji związanych z zaburzeniami rytmu serca jest spowodowana AF [2].

Jednym z podstawowych problemów związanych z AF jest zwiększone ryzyko zatorowości tętniczej, a zwłaszcza zatoru tętnic mózgowych. Częstość udaru mózgu wśród pacjentów z niezastawkowym AF jest 2–7 razy większa niż wśród osób bez AF, a wśród pacjentów z reumatyczną wadą serca ryzyko to jest aż 17-krotnie wyższe niż w dobranej wiekowo grupie kontrolnej [2]. Podejrzewa się, że oprócz dużych udarów z burzliwymi objawami neurologicznymi, u pacjentów z migotaniem przedsionków może dochodzić do powtarzalnych, niemych klinicznie, drobnych zatorów prowadzących do stopniowego, postępującego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W związku z powyższym mechanizm prowadzący do powstawania zatorów tętniczych w AF jest przedmiotem licznych badań.

Triada Virchowa

Chociaż część udarów mózgu u pacjentów z AF może mieć związek z patologią naczyń mózgowych, obecnością blaszki miażdżycowej w początkowym odcinku aorty lub innymi niż lewy przedsionek (LA, *left atrium*) sercowymi źródłami zatoru, to jednak podstawową ich przyczyną pozostaje zator materiałem zakrzepowym pochodzącym z uszka LA. Przyczyny organizacji materiału zakrzepowego 150 lat temu określił Rudolf Virchow. O ile postulowana

przez niego trójczynnikowa etiologia zakrzepu została powszechnie przyjęta w odniesieniu do zakrzepów żylnych, o tyle w przypadku migotania przedsionków długo obarczano winą tylko jedną składową — zaburzony przepływ krwi. Dopiero kilka lat temu zaczęto wnikliwie badać pozostałe dwa czynniki: uszkodzenie ściany naczyń krwionośnych i patologiczną skłonność składników krwi do trombogenezy [3, 4].

Zaburzenia przepływu krwi

Zaburzony przepływ krwi w obrębie LA jest podstawową przyczyną powstawania zatorów, ponieważ wynika z samej definicji migotania przedsionków jako całkowicie zdeorganizowanej depolaryzacji przedsionków, nieprowadzącej do ich hemodynamicznie efektywnego skurczu. Ponadto, ten zaburzony przepływ można uwidocznic za pomocą badania echokardiograficznego, a zwłaszcza echokardiografii przezprzelykowej. Obok obecności bałotującej skrzepliny czy możliwości pomiaru wielkości przepływu w uszku LA istotnym wskaźnikiem zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi jest zjawisko kontrastu spontanicznego. Fenomen ten, o nie do końca jasnym podłożu, polega na obecności w obrazie sonograficznym „snujących się”, słabo echogennych pasm, sprawiających wrażenie zagęszczeń krwi w obszarach o jej zwolnionym przepływie. Podobne zjawisko opisywano również podczas transtorakalnych badań echokardiograficznych w obrębie lewej komory w przebiegu niewydolności serca i w tętniaku pozawałowym, a także w LA u pacjentów z ciasną stenozą mitralną. Zresztą w tym ostatnim przypadku uznano obecność kontrastu spontanicznego za czynnik ryzyka epizodu zakrzepowego. Podobnie w przypadku niereumatycznego migotania przedsionków — uważa się, że zjawisko to, będące zapewne efektem rulonizacji erytrocytów, stanowi prekursor formacji zakrzepu i samo w sobie jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu [5].

Adres do korespondencji: Lek. Krzysztof Rewiuk
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
Nadesłano: 24.05.2002 r. Przyjęto do druku: 12.07.2002 r.

Uszkodzenie śródbłonna naczyń

Jeśli chodzi o drugą składową triady Virchowa istnieją liczne dane pośrednie świadczące o możliwym związku między uszkodzeniem błony wewnętrznej naczyń krwionośnych i samego wsierdza a patogenezą zakrzepu. Fakt częstego współistnienia nadciśnienia tętniczego z migotaniem przedsionków wskazuje na potencjalnie dużą częstość szkód nadciśnieniowych w ścianach naczyń krwionośnych u pacjentów z AF. W badaniu SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) obecność zmian miażdżycowych w ścianie aorty uznano za niezależny czynnik ryzyka zatorowości w AF [6]. Również znacznie wyższa częstość udarów wśród pacjentów z reumatycznym uszkodzeniem wsierdza, w porównaniu z grupą chorych z niereumatycznym AF, może świadczyć o istotnym znaczeniu składowej naczyniowej w powstawaniu zakrzepu. Istnieją również bezpośrednie obserwacje przy użyciu mikroskopii elektronowej świadczące o zmienionym obrazie wsierdza przedsionkowego u osób z AF [7]. Ciekawą obserwacją jest stwierdzenie podwyższonego poziomu czynnika von Willebranda i trombomoduliny (sTM) jako wyznaczników dysfunkcji śródbłonna u osób z AF [8–13]. Zupełnie zaskakujące i otwierające nowe perspektywy było stwierdzenie przez Takahashi i wsp. dysfunkcji śródbłonna naczyń obwodowych w AF. W badaniu pletyzmograficznym stwierdzili oni upośledzenie zależnego od śródbłonna rozkurczu naczyń przedramienia w trakcie AF i powrót prawidłowej ich reaktywności po przywróceniu rytmu zatokowego [14]. Znaczenie tego odkrycia jest szczególne, ponieważ wykazano, że zmiany, które zachodzą w śródbłoku naczyń chorych z AF, nie dotyczą jedynie jego morfologii czy zdolności sekrecyjnych, ale mają znaczący wpływ na jego funkcję, i to w stopniu istotnym hemodynamicznie.

Zaburzenia składu krwi

Najmniej oczywistym i trudnym do jednoznacznej oceny elementem patogenezы zakrzepu w AF jest zaburzenie hemostazy na drodze zmiany stężeń osoczowych czynników krzepnięcia, fibrynolizy oraz funkcji płytek krwi. Wspomniane już wcześniej zjawisko kontrastu spontanicznego wiąże się ze wzrostem stężenia fibrynogenu i wartości hematokrytu we krwi [15, 16]. Liczne badania dowodzą, że stężenia określonych wskaźników układu krzepnięcia i fibrynolizy (fibrynogen, fibrynopeptyd A, monomery włókniaka, D-dimery, tPA, PAI-1, czynnik VIII, fragmenty protrombiny 1+2), jak i czyn-

ników związanych z funkcją płytek (selektyna P, β -tromboglobulina, czynnik płytkowy 4) są wyższe u osób z AF niż w grupach kontrolnych [8–13, 17–21] (tab. 1). Ponieważ zaburzenia osoczowe z natury rzeczy dotyczą całej objętości krwi krążącej, należy przyjąć, że zaburzenia krzepnięcia w AF mają charakter uogólniony, a nie lokalny. Początkowo poddawano to w wątpliwość, jednak badania wykonane podczas walwuloplastyki u chorych ze stenozą mitralną i AF udowodniły brak różnic w stężeniach oznaczanych wskaźników w obrębie samego LA i w obwodowej krwi żyłnej i tętniczej [9]. Jak można interpretować te wyniki?

Fibrynogen jest prekursorem włókniaka w procesie powstawania skrzepu i zarazem należy do białek ostrej fazy. Udowodniono, że wysokie stężenie fibrynogenu w osoczu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych. Można go traktować jako element sprawczy tych zaburzeń ze względu na rolę w powstawaniu skrzepu włókniakowego, zwiększenie lepkości krwi, wpływ na agregację płytek, migrację i proliferację mięśniówki gładkiej. Jest również możliwe, że wzrost stężenia fibrynogenu jako białka ostrej fazy jest wtórny do procesu zapalnego, towarzyszącego miażdżycy naczyń [22, 23]. Nie można wreszcie wykluczyć, że występują oba te mechanizmy, stanowiąc samonapędzające się błędne koło. Fibrynogen w procesie powstawania skrzepu pod wpływem trombiny ulega proteolizie z wytworzeniem monomerów włókniaka i fibrynopeptydów A i B, które również mogą stanowić miernik stopnia aktywacji układu krzepnięcia.

D-dimery to produkty rozpadu włókniaka w procesie fibrynolizy stanowiące wskaźnik nasilenia tego procesu. Wykazano, że oznaczenie ich stężenia może być wysoce czułym, choć umiarkowanie specyficznym miernikiem nasilenia choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego są one powszechnie używane w diagnostyce zatorowości płucnej. Okazuje się jednak, że mogą również stanowić wskaźnik ryzyka powikłań choroby wieńcowej, a także odzwierciedlać ogólny stan zagrożenia zakrzepowo-zatorowego [24]. Podwyższone stężenie D-dimerów może być bowiem wynikiem równoczesnego tworzenia włókniaka i zarazem nasilenia fibrynolizy, co może wpływać na niestabilność blaszki miażdżycowej. Innymi wskaźnikami aktywności fibrynolizy są tPA i jego inhibitor — PAI-1. Dokładna interpretacja wyników badań stężeń tych czynników jest jednak trudna, ponieważ łączą się one w nieaktywne kompleksy, a także istotnie zależą od innych parametrów, takich jak stopień oporności na insulinę i nasilenie stanu zapalnego [23].

Tabela 1. Zaburzenia w stężeniach wskaźników układu krzepnięcia i fibrynolizy, aktywacji płytek i funkcji śródbłonnka u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF). We wszystkich przedstawionych w tabeli badaniach, oprócz stwierdzenia prawidłowości ujętych w rubryce „uwagi”, wykazano wyższe w porównaniu z grupą kontrolną z rytmem zatokowym stężenie badanych wskaźników

Table 1. Disorders in concentrations of coagulation and fibrinolysis factors, platelet activation and endothelium function markers in the group of patients with atrial fibrillation (AF). In all of the trials stated above, apart from the rules stated in the column “uwagi”, the concentration of markers examined is higher in the group with AF compared with the control group with sinus rhythm

Autor badania	Zaburzenia w stężeniu wskaźników:			Uwagi
	Układ krzepnięcia i fibrynolizy	Funkcja płytek krwi	Funkcja śródbłonnka naczyń	
Gustafsson i wsp. [8]	Fibrynogen, D-dimery, czynnik VIIIc, fibrynogen/antytrombina	β -tromboglobulina, czynnik płytkowy 4	Czynnik von Willebranda	Związek stężenia badanych wskaźników z AF, niezależnie od udaru mózgu w przeszłości
Li-Saw-Hee i wsp. [9]	Fibrynogen, D-dimery		Czynnik von Willebranda,	Brak różnicy w stężeniu badanych substancji we krwi przedsionkowej i obwodowej
Mondillo i wsp. [10]	Fibrynogen, D-dimery, tPA, PAI,	β -tromboglobulina, czynnik płytkowy 4	Czynnik von Willebranda, trombomodulina	Związek stężenia badanych wskaźników z wielkością lewego przedsionka
Feng i wsp. [11]	Fibrynogen, tPA		Czynnik von Willebranda	Stożenie aktywacji układu krzepnięcia nie ma związku z samym AF.
Li-Saw-Hee i wsp. [12]	Fibrynogen, D-dimery		Czynnik von Willebranda	a jedynie z towarzyszącymi mu częściej innymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Li-Saw-Hee i wsp. [13]	Fibrynogen	selektyna sP		Niezależność zaburzeń hemostazy w AF od towarzyszącego nadciśnienia tętniczego
Kumagai i wsp. [17]	D-dimery		Czynnik von Willebranda	Brak zmniejszenia stężeń badanych czynników po kardiowersji
Sohara i wsp. [18]	Kompleksy: trombina-antytrombina III			Niezależność zaburzeń hemostazy w AF od towarzyszącej choroby serca
Giansante i wsp. [19]	Fibrynopeptyd A			Stężenia badanych czynników zależą od czasu trwania epizodu AF i zmniejszają się po kardiowersji
Lip i wsp. [20]	D-dimery		β -tromboglobulina, czynnik płytkowy 4	Zmniejszenie stężenia fibrynopeptydu A po kardiowersji, wzrost stężenia D-dimerów po kardiowersji elektrycznej
Mitusch i wsp. [21]	Monomery włókniaka, D-dimery, tPA, kompleksy: trombina-antytrombina III		β -tromboglobulina	Spadek stężenia badanych substancji w trakcie terapii warfaryną
				Spadek stężenia badanych substancji w trakcie leczenia warfaryną lub heparyną niefrakcjonowaną

Wspomniany wcześniej czynnik von Willebranda jest nie tylko czynnikiem stabilizującym czynnik VIII, ale również pośredniczy w agregacji i adhezji płytek do ściany uszkodzonego naczynia. Substancja ta jest produkowana przez śródbłonek naczyń, a jej wydzielanie zwiększa się w sytuacjach uszkodzenia śródbłonka — dlatego też czynnik von Willebranda jest uznawany za wskaźnik funkcji endotelium. Istnieją liczne dane świadczące również o związku tej substancji ze stopniem zagrożenia zakrzepowo-zatorowego [22, 23].

P-selektyna jest transbłonowym białkiem płytek krwi magazynowanym w ziarnistościach α i prezentowanym na powierzchni błony komórkowej w sytuacji pobudzenia trombocyta. Jest wówczas receptorem dla innych białek błonowych, takich jak PSGL-1 i GPIb, obecnych na powierzchni monocytów i neutrofilów, pośrednicząc w zjawiskach kontaktu między komórkami w rejonie powstawania zakrzepu i zapalenia. Wykazano, że w osoczu równolegle pojawia się wolna forma selektyny P — selektyna sP (*soluble P-selectin*), której wysokie stężenie opisano w ostrych zespołach wieńcowych [25, 26]. Obok selektyny P innymi opisywanymi wskaźnikami aktywacji płytek są β -tromboglobulina i czynnik płytkowy 4 — substancje wydzielane przez pobudzony trombocyt i mające zdolność inaktywowania heparyny.

Podsumowując, prawdopodobnie u osób z AF mamy do czynienia z zespołem czynników co najmniej odzwierciedlających, jeśli niebędących przyczyną uogólnionej nadkrzepliwości. Ponadto, Hoppel i wsp. udowodnili, że wśród pacjentów z AF stężenia wybranych wskaźników są wyższe u osób z obecnością zakrzepu w LA, można zatem traktować ich oznaczenie jako element stratyfikacji ryzyka udaru mózgu [27].

Elementem znacznie utrudniającym jednoznaczną ocenę tych danych jest jednak fakt współwystępowania AF z innymi stanami klinicznymi, również wpływającymi na stan krzepnięcia krwi i gotowość zakrzepową, takich jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba wieńcowa, cukrzyca [28, 29]. Badanie *Framingham Offspring Study* wykazało istotnie wyższe stężenia fibrynogenu, czynnika von Willebranda i tPA wśród chorych z AF w porównaniu z populacją ogólną. Dobierając jednak grupę kontrolną pod względem wieku, płci, wskaźnika masy ciała, obecności nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i chorób naczyniowo-sercowych (a zatem innych czynników ryzyka udaru mózgu), nie wykazano istotnej różnicy stężeń badanych parametrów. Autorzy badania sugerują zatem, że elementem sprawczym zaburzeń krzepnięcia nie jest

sama arytmia, a względnie często współistniejące z nią inne stany kliniczne [11]. Teza ta w pewien sposób wiąże się z inną, znacznie bardziej skrajną koncepcją upowszechnianą przez niektórych badaczy z kliniki Mayo, na podstawie wyników badań Kopecky'ego nad częstością udaru mózgu u pacjentów z samoistnym AF. Teoria ta uznaje AF i zator mózgowy za dwa odrębne, narządowe przejawy istotnego, uogólnionego uszkodzenia układu krążenia, a nie sytuacje powiązane bezpośrednim związkiem przyczynowo-skutkowym [1].

W badaniu SPAF III nie wykazano, aby podwyższone stężenia fibrynogenu, fragmentów protrombiny 1+2, β -tromboglobuliny i czynnika V Leiden były niezależnymi czynnikami ryzyka udaru mózgu w AF. Stwierdzono natomiast korelację między stężeniem fragmentów protrombiny 1+2 a występowaniem klinicznych czynników ryzyka udaru w AF, takich jak starszy wiek, płeć żeńska, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca. Z kolei stężenie β -tromboglobuliny korelowało z wiekiem, niewydolnością serca i obecnością choroby wieńcowej. Pewnym ograniczeniem tego badania był fakt stosowania u wszystkich badanych pewnej formy leczenia przeciwzakrzepowego i niższa częstość obserwowanych udarów w porównaniu z wynikami badań nad AF przeprowadzonych na dużych populacjach [30].

Istnieją również prace dokumentujące niezależność zaburzeń krzepnięcia i fibrynolizy w AF od czynników innych niż sama arytmia. Już w 1990 roku Kumagai i wsp. wykazali, że stężenie D-dimerów jest wyższe u pacjentów z AF niż u osób bez AF, przy czym w obu grupach nie było różnic między osobami z organiczną chorobą serca i bez niej [17]. Z kolei Li-Saw-Hee udowodnili brak wpływu wartości ciśnienia tętniczego na podwyższone stężenia fibrynogenu, czynnika von Willebranda i D-dimerów u osób z AF [12].

Przesłanki dotyczące leczenia migotania przedsionków

Próba wyjaśnienia, czy zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy wynikają z samego AF, czy z innych sytuacji klinicznych, i tak przecież częściej występujących u pacjentów z tym zaburzeniem rytmu, może mieć zasadnicze znaczenie przy wyborze metody leczenia konkretnych pacjentów. Wykazanie bezpośredniego związku nadkrzepliwości z występowaniem AF i jej ustępowanie po powrocie rytmu zatokowego byłoby ważnym przyczynkiem do podejmowania decyzji o próbie kardiowersji *vs.* kontroli rytmu komór.

Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA/ESC, dotyczącymi postępowania w AF, cele leczenia tej choroby należy analizować w trzech aspektach [2]. Po pierwsze — złagodzenie dolegliwości subiektywnych. U części pacjentów osiągnięcie tego zadania nie musi wymagać kardiowersji, a terapią wystarczającą, i zarazem bezpieczniejszą, będzie kontrola częstości akcji komór z odpowiednią profilaktyką przeciwzakrzepową. Po drugie — zapobieganie niewydolności serca i remodelingowi wywołanemu tachykardią. Również w tym przypadku przynajmniej u części pacjentów nie jest konieczne przywracanie rytmu zatokowego. Po trzecie — uniknięcie powikłań zatorowych. Jest to cel podstawowy, jeśli chodzi o wybór metody leczenia. Wbrew pozorom, korzyść z kardiowersji w tym przypadku jest wciąż dyskusyjna, a duże badania mające ją potwierdzić dopiero trwają. Związek AF z ogólną nadkrzepliwością i ustępowanie zaburzeń po umiarowaniu byłoby istotną wskazówką dotyczącą patogenezы udaru mózgu w AF i — co jest z tym związane — wyboru leczenia.

Próba oceny wpływu kardiowersji na układ krzepnięcia u pacjentów z AF było badanie przeprowadzone przez Lipa i wsp. [31]. Wykazali oni zmniejszenie stężenia D-dimerów po 14 dniach od kardiowersji u pacjentów bez doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. Równocześnie nie zaobserwowano wpływu kardiowersji na stężenie fibrynogenu u badanych osób [31]. Również Sohara i wsp. stwierdzili zmniejszenie hematokrytu, stężeń hemoglobiny, czynnika płytkowego 4, kompleksów trombina-antytrombina III i β -tromboglobuliny po kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z AF [18]. Ponadto w badaniu tym udowodniono związek między czasem trwania napadu AF a stężeniami badanych wskaźników, co stanowi kolejną przesłankę świadczącą o korelacji samej arytmii ze stopniem aktywacji kaskady krzepnięcia. Za moment, w którym AF zaczynają towarzyszyć zaburzenia hemostazy, Sohara i wsp. uznali okres 12 godzin od wystąpienia napadu (a zatem zmiany w składzie krwi znacznie wyprzedzają pojawienie się zakrzepu w LA i wzrost zagrożenia zatorem mózgu, dla których za moment krytyczny przyjmuje się 48 godzin od wystąpienia AF) [18]. Natomiast w podobnym badaniu, przeprowadzonym przez Li-Saw-Hee i wsp., nie stwierdzono zmiany stężenia czynnika von Willebranda, fibrynogenu i selektyny P po kardiowersji w przetrwałym AF, co więcej — stężenia tych czynników były wyjściowo prawidłowe u badanych osób, w przeciwieństwie do pacjentów z migotaniem napadowym i utrwalonym [13]. Paradoks ten badacze tłumaczą stosunkowo krótkim czasem trwania epi-

zodu AF przed kardiowersją, co potwierdza badanie Sohary i wsp. [18].

Bardzo ciekawe spostrzeżenia na temat wpływu kardiowersji na stan hemostazy w AF poczynił Giansante i wsp., którzy badali stężenia fibrynopeptydu A i D-dimerów przed oraz po kardiowersji elektrycznej i farmakologicznej. W obu przypadkach zaobserwowali zmniejszenie stężenia fibrynopeptydu A, choć kardiowersja elektryczna (ale nie farmakologiczna) wyzwała wzrost stężenia D-dimerów w sposób zależny od stosowanej dawki energii [19]. Autorzy badania sugerowali, że było to efektem mikrouszkodzeń serca podczas elektrokardiowersji i następczego uruchomienia procesów naprawczych z fibrynolizą. Ponadto, zdaniem autorów, eskalacja fibrynolizy mogła zwiększać ryzyko zatorowości, co jest sprzeczne z obserwacjami klinicznymi niewykazującymi różnic w częstości udarów mózgu po kardiowersji elektrycznej i farmakologicznej.

O ile, nie znając dokładnie przyczyny zaburzeń krzepnięcia w AF, trudno wyrokować o wpływie leczenia antyarytmicznego na stan hemostazy, o tyle możliwe jest uwzględnienie analizowanych wskaźników w planowaniu leczenia objawowego — profilaktyki przeciwzakrzepowej. Próbę taką podjęli Lip i wsp., wykazując brak wpływu warfaryny w małej dawce (1 mg/d) i kwasu acetylosalicylowego 300 mg/d na stężenia D-dimerów i β -tromboglobuliny u osób z AF. Tymczasem typowe leczenie warfaryną (z utrzymaniem wartości INR w zakresie 1,5–2,5) spowodowało zmniejszenie stężeń obu tych substancji [20]. Podobnie Mitusch i wsp. wykazali zmniejszenie stężeń kompleksów trombina-antytrombina, monomerów włókniaka, D-dimerów i tPA u pacjentów z AF leczonych warfaryną i dożylnie podawaną heparyną niefrakcjonowaną [21]. Niestety nie ma doniesień na temat wpływu terapii stosowanym w Polsce acenokumarolem na wskaźniki krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z AF.

Prawdopodobnie trwające obecnie duże badania (AFFIRM, STAF), dotyczące metody leczenia AF, dostarczą nowych danych na temat wpływu przywrócenia rytmu zatokowego na częstość udaru mózgu. Informacje te pozwolą *ex juvantibus* wnioskować o wpływie poszczególnych aspektów złożonego zjawiska, jakim jest AF, na częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wykazanie, że ryzyko udaru ulega zmniejszeniu w wyniku skutecznego leczenia antyarytmicznego, będzie świadczyło o etiologicznej roli samej arytmii oraz o mniejszym znaczeniu towarzyszących stanów klinicznych. Ewentualne połączenie takiej obserwacji z oznaczeniem wskaźników układu hemostazy u osób leczonych przy użyciu obu konkurencyjnych metod pozwoli określić ich

miejsce w patogenezie udaru mózgu. Wyniki fazy pilotażowej badania STAF pokazują jednak, że odpowiedź na te pytania może być wyjątkowo trudna ze względu na niską skuteczność utrzymywania rytmu zatokowego po kardiowersji (zaledwie 40% po roku i 23% po 36 miesiącach) [32]. Zatem okazuje się, że nawet utrzymanie stałych warunków w trakcie obserwacji jest poważnym problemem.

Innym sposobem rozwiązania problemu znaczenia i etiologii zaburzeń krzepnięcia w AF jest analiza parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z samoistnym AF, która przynajmniej teoretycznie będzie pozbawiona „szumu”, wynikającego z nakładania się innych stanów chorobowych.

Podsumowanie

Reasumując, prawdopodobnie w przebiegu AF dochodzi do zaburzeń stężeń osoczowych, płytkowych i śródbłonkowych czynników krzepnięcia. Geneza tego zjawiska, jego znaczenie kliniczne i możliwość terapii są jednak niejasne i wymagają dalszych badań. W istocie jedynie w 30% przypadków mamy do czynienia z AF jako izolowaną patologią (ponieważ tak ocenia się częstość samoistnego AF). Problem można zobrazować jako trójkąt powiązań między następującymi czynnikami: arytmia (o bardzo niejednorodnym obrazie: pierwotna/wtórna, napadowa/utrwalona, szybka/wolna itp.), uogólniona choroba sercowo-naczyniowa (niewydolność serca, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) i nieprawidłowości krzepnięcia (dodatkowo modulowane przez uwarunkowania genetyczne, stosowane leki, inne choroby). Sieć wzajemnych zależności między tymi trzema składowymi ma bardzo złożony charakter, a związki przyczynowo-skutkowe mogą mieć (i zapewne mają) charakter obustronny. Być może w przyszłości oznaczanie któregoś z omawianych parametrów będzie miało wpływ na intensywność stosowanego leczenia przeciwtrombotycznego. Trudno natomiast przewidzieć, czy z prowadzonych badań będzie można wyciągnąć wnioski wpływające na decyzję dotyczącą ogólnej metody leczenia AF. Warto jednak szukać odpowiedzi na postawione pytania, ponieważ mogą one również stanowić odpowiedź na pytanie, dlaczego chorzy z AF umierają i jak temu zapobiegać.

Piśmiennictwo

1. Opolski G., Torbicki A. Migotanie przedsionków. Wrocław: Urban & Partner, 2000.

2. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1852–1923.
3. Lip G.Y.H. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313–1314.
4. Lip G.Y.H. The prothrombotic state in atrial fibrillation: new insights, more questions, and clear answers needed. *Am. Heart J.* 2000; 140: 348–350.
5. Tsai L.M., Chen J.H., Fang C.J., Lin L.J., Kwan C.M. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 327–331.
6. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transoesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 639–647.
7. Goldsmith I., Lip G.Y.H., Blann A.D., Kumar P., Carter P., Patel R.L. Endocardial damage is common in the left atrial appendage of patients with mitral valve disease: implications for left atrial thrombogenesis. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (supl.): 192.
8. Gustafsson C., Blomback M., Britton M., Hamsten A., Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990; 21: 47–51.
9. Li-Saw-Hee F.L., Foo L., Blann A., Goldsmith I., Lip G.Y.H. Indexes of hypercoagulability measured in peripheral blood reflect levels in intracardiac blood in patients with atrial fibrillation secondary to mitral stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1206–1209.
10. Mondillo S., Sabatini L., Agricola E. i wsp. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2000; 75: 227–232.
11. Feng D., D'Agostino R.B., Silbershatz H. i wsp. Hemostatic state and atrial fibrillation (The Framingham Offspring Study). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 168–171.
12. Li-Saw-Hee F.L., Blann A., Lip G.Y.H. Effect of degree of blood pressure on the hypercoagulable state in chronic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 795–797.
13. Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Gurney D., Lip G.Y.H. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1741–1747.
14. Takahashi N., Ishibashi Y., Shimada T. i wsp. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans. *J. Card. Fail.* 2001; 7: 45–54.

15. Fatkin D., Herbert E., Feneley M.P. Hematologic correlates of spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and implications for thromboembolic risk. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 672–676.
16. Black I.W., Chesterman C.N., Hopkins A.P., Lee L.C.L., Chong B.H., Walsh W.F. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 451–457.
17. Kumagai K., Fukunami M., Ohmori M., Kitabatake A., Kamada T., Hoki N. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 377–380.
18. Sohara H., Amitani S., Kurose M., Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 106–112.
19. Giansante C., Fiotti N., Miccio M., Altamura N., Salvi R., Guarnieri G. Coagulation indicators in patients with paroxysmal atrial fibrillation: effects of electrical and pharmacologic cardioversion. *Am. Heart J.* 2000; 140: 423–429.
20. Lip G.Y.H., Lip P.L., Zarifis J. i wsp. Fibrin D-dimer and β -thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996; 94: 425–431.
21. Mitusch R., Siemens H.J., Garbe M., Wagner T., Sheikhzadeh A., Diederich K.W. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 219–223.
22. Folsom A.R. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 366–373.
23. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (supl. C): C39–C43.
24. Prisco D., Antonucci E., Marcucci R., Pepe G. D-dimer in the year 2000: current data and new perspectives. *Ann. Ital. Med. Int.* 2000; 15: 267–272.
25. Shebuski R.J., Kilgore K.S. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300: 729–735.
26. Furie B., Furie B.C., Flaumenhaft R. A journey with platelet P-selectin: the molecular basis of granule secretion, signalling and cell adhesion. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 214–221.
27. Heppell R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M., Davies J.A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 407–411.
28. Lip G.Y.H., Gibbs C.R. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1424–1426.
29. Lip G.Y.H., Blann A.D. Does hypertension confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *Circulation* 2000; 101: 218–220.
30. Feinberg W.M., Pearce L.A., Hart R.G. i wsp. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. *Stroke* 1999; 30: 2547–2553.
31. Lip G.Y.H., Rumley A., Dunn F.G., Lowe G.D.O. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer levels in patients with atrial fibrillation: effect of cardioversion to sinus rhythm. *Int. J. Cardiol.* 1995; 51: 245–253.
32. Carlsson J. Śmiertelność i częstość występowania udaru mózgu w badaniu kontroli rytmu w porównaniu z kontrolą częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków: wyniki pilotażowej fazy badania STAF (Strategie leczenia migotania przedsionków). *J. Am. Coll. Cardiol. (wydanie polskie)* 2002; 3: 19–20.